



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

18 NOVEMBRE 2020

dapagliflozine/metformine
XIGDUO 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement de XIGDUO, association fixe de dapagliflozine/metformine chez :

- les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée
- les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline.
- les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique, au même titre que FORXIGA (dapagliflozine), dans la prise en charge du diabète de type 2 dans la prise en charge du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour les patients :

- insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée,
- insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline.
- déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC, etc. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque. La Commission souligne également l'importance de la bonne information des patients et de leur adhésion pour la réussite de la prise en charge. La prise en charge initiale des patients diabétiques de type 2 repose sur les interventions non médicamenteuses et en particulier la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1^{ère} intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures. Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.

Place du médicament

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine, telle que la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, peut être choisie en 1^{ère} intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Une gliflozine peut également être prescrite en 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.

Le choix entre les différentes familles de molécule utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

L'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine présentent un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour la dapagliflozine.

Seule la canagliflozine 100 mg a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence pour la prise en charge des patients DT2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou ARA II.

L'association fixe XIGDUO (dapagliflozine/metformine) a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée. Il est rappelé que l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant son association à un autre antidiabétique oral,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. Il est souhaitable de réaliser une titration des comprimés séparés afin d'atteindre la dose optimale des traitements avant l'utilisation de l'association fixe.

L'instauration d'un traitement par une gliflozine doit être évitée chez des patients ayant des facteurs identifiés comme augmentant le risque d'amputation dans la mesure où un sur-risque d'amputation (principalement de l'orteil) a été identifié avec la canagliflozine versus placebo dans le programme CANVAS. Ce sur-risque, bien que non mis en évidence dans les études cliniques disponibles, n'est pas exclu pour les autres molécules de la classe.

Les facteurs potentiels prédisposant à l'amputation sont notamment un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie. Il convient de surveiller

attentivement les patients avec un risque d'amputation plus élevé, de les informer et les accompagner pour la bonne mise en œuvre des soins de routine préventifs du pied et du maintien d'une hydratation adéquate. Le traitement par gliflozine doit être arrêté chez les patients qui développent des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite.

La Commission souligne que XIGDUO (dapagliflozine/metformine), comme les autres gliflozines, est également susceptible d'induire :

- une acidocétose qui nécessite une sensibilisation et information du patient. Celle-ci doit être autosurveillée par le patient en particulier en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) doit immédiatement être arrêté.
- des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier.
- une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré.

XIGDUO (dapagliflozine/metformine) fait l'objet d'une prescription initiale annuelle restreinte à certains spécialistes (diabétologue, maladie métabolique, endocrinologue, médecin interniste) ; avec un renouvellement de la prescription possible par tout prescripteur.

Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à cette classe de molécules de survenue de gangrène de Fournier, l'instauration d'un traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de sur-risque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements.

La Commission s'interroge sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale annuelle des gliflozines aux médecins généralistes, dans la mesure où le diabète de type 2 est un enjeu de santé publique et que sa prise en charge repose également sur ces prescripteurs.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr